

第3回 日本痤瘡研究会学術大会 記録集



日時：2014年7月13日（日）16:00～18:00
会場：東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート
千葉県浦安市舞浜1-7 TEL:047-355-2411

【痤瘡基礎研究】

座長：黒川 一郎 先生(明和病院 皮膚科 部長)

講演1：Kyoto Rhino Rat を用いた非炎症性痤瘡モデルの検討

演者：吉益 隆 先生(有田市立病院 皮膚科 医長 /
和歌山県立医科大学 皮膚科学教室 臨床准教授)

講演2：ステロイド痤瘡とマラセチア毛包炎

演者：赤松 浩彦 先生(藤田保健衛生大学医学部 応用細胞再生医学講座 教授)

【痤瘡臨床研究】

座長：谷岡 未樹 先生(京都大学大学院医学研究科 皮膚生命科学講座 講師
(現 谷岡皮膚科クリニック 院長))

講演3：スキンケア

演者：小林 美和 先生(こばやし皮膚科クリニック(北九州市))

講演4：過酸化ベンゾイルの有用性

演者：林 伸和 先生(虎の門病院 皮膚科 部長)

【巻頭言】

日本痤瘡研究会 (Japan Acne Research Society, 略称JARS) は、皮膚科医のみならず、大学や製薬会社、化粧品会社、医療機器会社などの痤瘡に関する研究者、開発担当者にもご参加いただける新しい情報の共有と意見の交換を行う場を作り、日本の痤瘡研究を発展させるために設立し、2013年2月に第1回、2013年8月に第2回、2014年7月に第3回の学術大会を開催しています。皆様のご協力のおかげで第3回の記録集を無事お届けできましたことを、ここに感謝申し上げます。

和歌山県立医大臨床准教授で有田市民病院の吉益隆先生には、日本発の面皰モデル動物であるKyoto Rhino Ratを用いたアダパレンの作用解析に関してお話いただきました。Rhinoマウスに匹敵する面皰のモデル動物となり、今後の日本の企業や医学研究者の研究の一助になることを祈念しています。藤田保健衛生大学の赤松浩彦先生には、ステロイド痤瘡とマラセチア毛包炎について、臨床的に類似していて鑑別が困難な場合もあるこの2つの疾患の発症機序の相違について考案いただきました。異なる機序で同じような症状を示すこれらの疾患の解析が、痤瘡の発症機序の解明に役立つかもしれません。北九州の小林美和先生は、米国皮膚科学会のAcne Netをご紹介いただき、エビデンスにもつづく痤瘡のスキンケアについて、洗顔から髭剃り、保湿まで事細かに説明いただきました。林伸和は過酸化ベンゾイルについて、発表されているデータを基に、有効性のエビデンスを概説させていただきました。

2015年には待望の過酸化ベンゾイルおよび、過酸化ベンゾイルとクリンダマイシンの合剤が承認される見込みです。今後、世界の標準治療薬であるこれらの薬剤が、日本においても定着することが望まれます。



日本痤瘡研究会 理事長
林 伸和 先生

Kyoto Rhino Rat を用いた非炎症性痤瘡モデルの検討

有田市立病院 皮膚科 医長 /

和歌山県立医科大学 皮膚科学教室 臨床准教授 吉益 隆



尋常性痤瘡は皮膚毛包脂腺系の疾患として考えられるが、その機序には不明な点が多い。Kyoto Rhino Rat (*Krh*) は化学変異原エチルニトロソウレ(ENU)によるミュータジェネシスを利用して作成された標的遺伝子変異ラットで面皰が出現する。Rhino マウスは痤瘡モデルとして報告されているがラットを用いた痤瘡モデルの報告はない。

Krh が新しい痤瘡モデルになり得るかを評価し、*Krh* の面皰における0.1% adapaleneの投与効果を評価した。12週齢の*Krh* に対し0.1% adapalene及びadapaleneの基剤 (control) を1日1回、6回/週、それぞれ12週間、左右の背部に塗布した。塗布開始から6週後と12週後にcontrol群とadapalene群にわけて臨床評価した。また、表皮の厚さ、表皮直下の面皰面積、オイルレッド染色による皮脂量の評価、表皮のTransglutaminase 1の発現、SYBR Green Rt-PCRで皮疹部におけるサイトカイン産生、*Propionibacterium acnes* の菌量をRt-PCRで評価した。

臨床的には12週処置後にcontrol群ではadapalene群に比べ、明らかに面皰は拡大した。組織評価では、処置6週間後、12週間後のいずれにおいても、adapalene群のほうがcontrol群より有意に表皮は厚くなり、表皮直下の面皰面積が

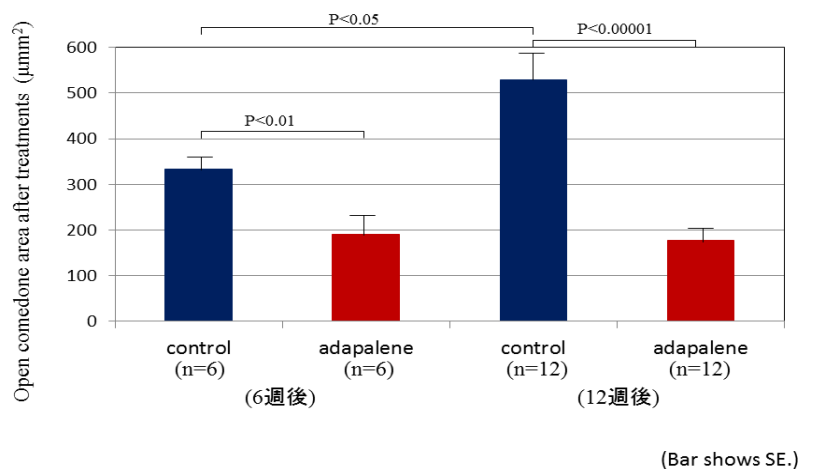
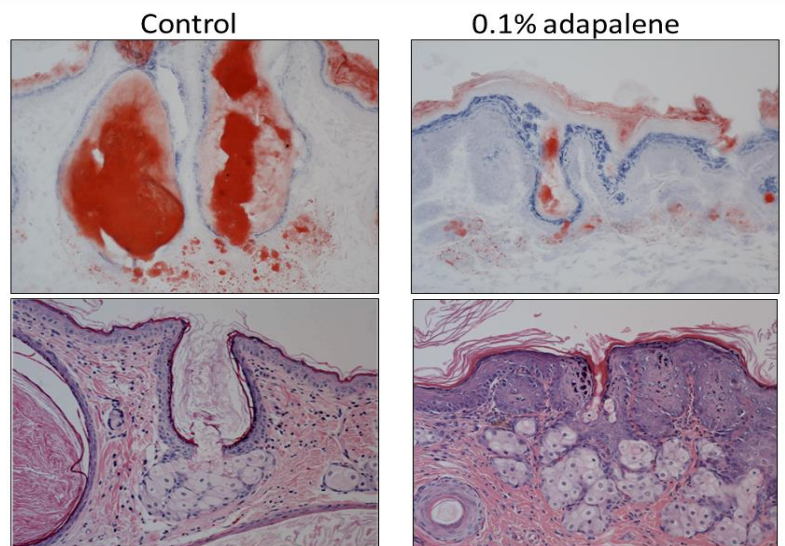
図1 Control, 0.1% adapalene処置後の*Krh*の表皮直下の面皰面積

図2 Oil red染色と脂腺部HE (12週処置後) (x200)



有意に減少した(図1)。

処置12週後のcontrol群では面皰の真下にある脂腺から面皰内に多量の皮脂の流入がみられ、Oil red

染色では皮脂の貯留がみられた(図2)。adapalene群でもHEでは面皰の下部に発達した脂腺がみられたが、Oil red染色では、control群

と比べ明らかに面胞内の皮脂の貯留低下を認めた(図2)。

トランスグルタミナーゼ1の発現はcontrol群、adapalene群とも、顆粒層部に認めた。また、12週処置後の*Krh*の皮疹部のサイトカイン産生は、TNF α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-10、IL-12aのいずれにおいても、両群間で有意差は認めなかったが、IL-10とIL-12aのサイトカインに関しては、adapalene群が

control群と比べ産生増加傾向を認めた。両群において12週間処置後の面胞部の*Propionibacterium acnes*の菌量の有意差は認めなかった。

以上の結果から、*Krh*は非炎症性の痤瘡モデルと考えた。0.1% adapaleneは面胞内皮脂量を直接抑制する可能性があると考えた。また、0.1% adapaleneによる表皮の肥厚と面胞形成の抑制も関与し

ている可能性があると思われた。(COI:研究費、0.1% adapalene, controlはガルデルマ株式会社から提供。)

講演2

ステロイド痤瘡とマラセチア毛包炎

藤田保健衛生大学医学部 応用細胞再生医学講座 教授 赤松 浩彦



一般臨床医が最も遭遇する機会が多いステロイド痤瘡の原因としては、副腎皮質ホルモンの全身投与があげられる。その臨床症状の特徴としては、[a]全身投与2,3週後より発生することが多い、[b]全身投与中止により皮疹は癍痕を残すことなく自然に消退する、[c]皮疹は顔面および前胸部、背部などに急激に発症する、[d]皮疹は紅色丘疹、膿疱から始まり、これらが主な症状となり、面胞形成は少ない、などである(図1)。発症機序に関しては未だ明らかにされておらず、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、いずれのステロイドも*in vitro*で*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)の増殖などに有意な影響を及ぼさないことが、また培養ハムスター脂腺細胞を活性化しないことが判明している。

一方、ステロイド痤瘡の鑑別疾患としては、尋常性痤瘡(にきび)、マラセチア毛包炎(図1)、夏季痤瘡、毛包虫性痤瘡、酒さ性痤瘡、薬剤による痤瘡様皮疹などが挙げられるが、特にマラセチア毛包炎に関しては、前胸部、背部など好発部位がステロイド痤瘡とほぼ一致している点、皮疹の性状も紅色丘疹、膿疱が主で、面胞形成が少なく酷似している点、またマラセチア毛

図1 ステロイド痤瘡とマラセチア毛包炎の臨床像



ステロイド痤瘡



マラセチア毛包炎

包炎も副腎皮質ホルモンによって誘発されることがある点、などから鑑別が困難な場合が多い。

マラセチアとは好脂性真菌（酵母）で、高温・多湿で増殖しやすい特徴を有する。男性の顔面及び体幹、女性の体幹では *P. acnes* に次ぐ優勢な皮膚常在菌である。ヒト皮膚には *Malassezia globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. dermatis*, *M. furfur* の 5 菌種が常在し、性別・部位別に優勢菌種が異なることが判明している。男性の体幹では *M. globosa*, *M. dermatis*、顔面では *M. restricta* が、女性の体幹では *M. globosa*, *M. sympodialis* が多く、顔面では菌数が少ない。

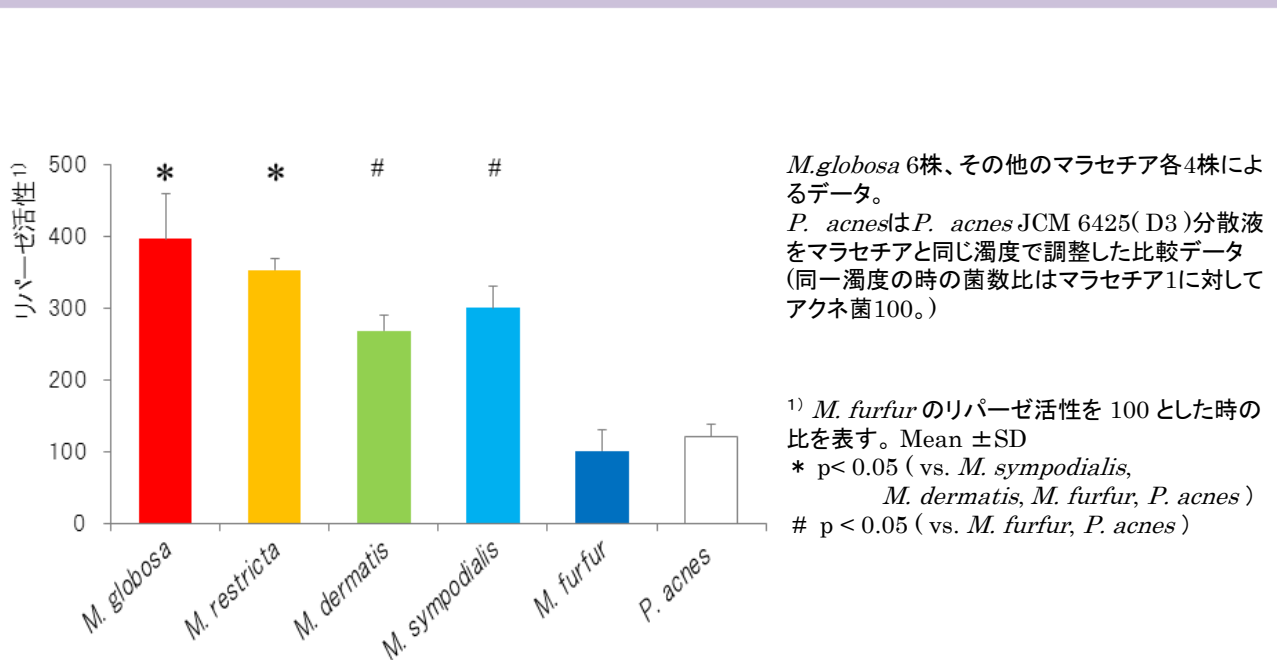
マラセチア毛包炎の発症機序に関しても、ステロイド座瘡同様、未だ明らかにされていない。尋常性座瘡では、*P. acnes* 由来リパー

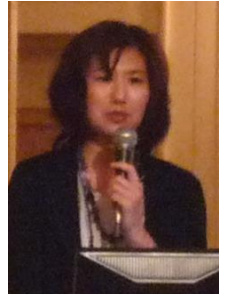
ゼが中性脂肪を加水分解し、産生された遊離脂肪酸が毛包漏斗部の角化や炎症惹起過程に関与している可能性が、また最近では、*P. acnes* の細胞壁にあるペプチドグリカン認識する角化細胞の Toll-like receptor が活性化されることにより誘導されるインターロイキン-1 α などのサイトカインの関与も注目されている。マラセチアは *P. acnes* と同様、リパーゼを産生し、加えて *P. acnes* よりも高い活性を有することが判明している（図2）。また真菌の細胞壁にある 1,3- β -グルカンなどが、角化細胞の自然免疫誘導因子となっている可能性も否定できない。尋常性座瘡同様、その発症機序の一端をマラセチア由来リパーゼ、およびマラセチアによるケラチノサイトを介しての自然免疫反応の誘導が担っているのかも知れない。いず

れにしる、今後のさらなる検討が待たれる。

近年、ステロイド座瘡は組織学的にはマラセチア毛包炎であるとの報告もある。ステロイド座瘡とマラセチア毛包炎は、発症機序は異なるが、結果的には同一の病態をとるのかもしれない。

図2 マラセチアのリパーゼ活性





皮膚疾患の治療には、患者が自ら行う日常のスキンケアも重要である。特に痤瘡スキンケアへの関心は高く、患者は積極的に関与する。また近年は中高生、男性においてもスキンケア製品の使用が増えており、スキンケア指導は年齢、性別を問わず必要になっている。一方で、痤瘡のスキンケア効果に関する科学的な根拠は多くないため、臨床現場でスキンケア指導を行う際に困惑する場面も多い。そこで、米国の皮膚科学会が開設している*Acne Net でとり上げられているスキンケアに関する情報を中心に紹介した。

よくある間違ったケアとしては、収斂用化粧水による脱脂、スクラブやブラシ洗顔による洗浄、油分を多く含むヘアケア製品の使用、ニキビを潰すこと、油分の多い化粧品、アルコールによる拭き取り、日焼け、顔を触る癖、が挙げられる(図1)。

ガイドラインの中では1日2回の洗顔習慣が推奨されている。これは、1日2回洗顔から1日1回に減らしたグループは悪化し、1日4回に増やしたグループは継続できなかったが、1日2回洗顔を継続したグループは痤瘡が改善した、という試験結果が元になっている。不潔にするとニキビができると思い込み、必要以上に洗顔を行う患者もしばしばみられるため、洗顔

図 1

痤瘡のスキンケアべからず7か条

1. 収斂用化粧水、マスク、スクラブ入り洗顔
2. 脂っぽいヘアケア製品
3. つぶす
4. オイル入りの化粧品
5. アルコールで拭き取る
6. 日焼け
7. いじる



*Acne Net (<http://www.skincarephysicians.com/acnenet/index.html>)

の回数を制限することもあるが、汗や埃で汚れた場合は、1日2回の洗顔にこだわらず速やかに除くことが好ましい。

男性患者においては、洗顔と同時にひげ剃りについての指導も必要になる。電気カミソリか安全カミソリを使用し、常に刃こぼれのないカミソリを使用する。また深剃りを避け、痤瘡の丘疹をヒゲと一緒に剃り落とさないように、注意する。特に皮膚だけでなく、カミソリを清潔に保つことが重要である。

保湿ケアは、レチノイド、過酸化ベンゾイルなどの外用薬による乾燥刺激症状を緩和する目的で重要である。外用薬を用いる場合も

あるが、痤瘡用に開発された基礎化粧品も痤瘡治療の補助として有用であることが確認されている。なお、塗布の順序について、海外の痤瘡治療外用薬の治験では外用薬の後で保湿剤を塗布しており、本邦で行われた治験では先に保湿剤を塗り、外用薬を塗布している。現時点では塗布の順序による効果の差を評価する試験は行われていないが、いずれの順序でも外用薬の治療効果は十分に示されている。紫外線防御に関しては、サンスクリーン剤塗布による皮膚の閉塞感から、痤瘡患者では塗布をいやがることしばしばある。しかしレチノインおよび過酸化ベンゾイル外用、テトラサイクリン内服中

には、紫外線暴露による副作用の発現が懸念されるため、日焼けをしないよう注意が必要である。

メイクアップに関しては、油分の少ない、ノンcomedogenic、ハイポcomedogenicテスト済みの製品を勧める。適切にメイクを行うことで治療を妨げることも無くQOLの向上をはかため、一律に化粧を禁止する必要はない。

痤瘡の診療における スキンケアの位置づけ

1. 予防医学
 - 痤瘡になりにくい、悪化させない
2. 治療の補助
 - 治療を円滑に進める、相乗効果
3. QOLの更なる向上
 - カムフラージュ、メイクアップ

講演4

過酸化ベンゾイルの有用性



虎の門病院 皮膚科 部長 林 伸和

過酸化ベンゾイルは、海外では古くから用いられている痤瘡治療薬の一つで、酸化作用により、痤瘡桿菌に殺菌的に作用する。臨床的に面皰も改善することから、ピーリング作用があると考えられている。過酸化ベンゾイルは耐性菌の報告がなく、海外での長い使用経験から有効性と安全性が確立しているため、維持療法として使用できる利点がある(図1)。

内外で過酸化ベンゾイルを強く推す動きは、耐性菌の増加に関係している。英国、スペイン、ギリシャなどでは、外来受診痤瘡患者

から検出される痤瘡桿菌の半数以上が薬剤耐性菌であり、社会的問題となっている。日本では、薬剤耐性痤瘡桿菌の検出率は20%程度であるが、今後海外と同様に高くなることが懸念されている。

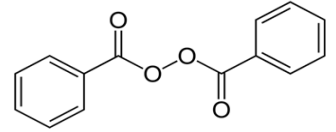
海外のガイドラインでの過酸化ベンゾイルの位置づけは、2009年に発表されたGlobal allianceによる痤瘡治療アルゴリズムでは、丘疹、膿疱のある中等症の痤瘡や結節のある中等症の痤瘡の第一選択薬、結節型や集簇性の重症な痤瘡でも経口イソトレチノインに変わる治療に含まれている。また、

2011年に作成されたヨーロッパのガイドラインでは、軽症から中等症の丘疹膿疱型痤瘡に対して、過酸化ベンゾイルとアダパレンの合剤あるいは、過酸化ベンゾイルとクリンダマイシンの合剤が強く推奨され、過酸化ベンゾイル単剤も推奨されている(表1)。過酸化ベンゾイルは、日本では現在未承認であるが、日本皮膚科学会から厚労省に早期の臨床試験の実施と承認を求める申請がなされ、すでに臨床試験が終了し、現在承認申請中である。過酸化ベンゾイルは1966年の報告では10%の濃度が使用さ

過酸化ベンゾイル

過酸化ベンゾイルとは？

- 最も歴史のある痤瘡治療薬の一つ
- 漂白剤(髪染め, 歯, 小麦粉など)
- ポリマーの合成開始(歯科材料)



痤瘡への作用

- 酸化作用により, 痤瘡桿菌に殺菌的に作用する。
(ピーリング作用があり, 面皰の改善もみられる。)

痤瘡治療薬としてのBPOの特性:

- 耐性菌の報告がない。
- 歴史のある薬で, 有効性と安全性が確立している。
- 維持療法としても使用できる。

れているが、その後2.5%、5%、10%を比較した臨床試験で、2.5%でも有効性が変わらないこと、10%では副作用の頻度が高いことが報告された (Mills OH Jr et al. Int J Dermatol. 1986;25:664-7)。過酸化ベンゾイルとクリンダマイシンの比較では、過酸化ベンゾイルが高い有効性を示すが、表皮剥奪や乾燥の副作用も多く (Swinyer LJ et al. Br J Dermatol. 1988; 119:615-22.)、過酸化ベンゾイルとクリンダマイシンの合剤では、それぞれの単剤よりも高い有効性を示し、過酸化ベンゾイルと同様の副作用を示す (Lookingbill DP et al: J Am Acad Dermatol. 1997; 37: 590-5., Leyden JJ et al : Am J Clin Dermatol. 2001; 2: 33-9, Thiboutot D et al; J Am Acad Dermatol. 2008; 59: 792-800.)。過酸化ベンゾイルとアダパレンの合剤についても、いずれの単剤よりも高い効果を示し、アダパレンと同様あるいはそれよりも高い副作用を示す (Gollnick H.P.M. et

al: Br J Dermatol.2009; 161:1180-9.)。

国内で行われた1%クリンダマイシンと3%過酸化ベンゾイルの合剤をもちいた臨床試験がホームページで公開されている。その結果では1%クリンダマイシン単剤よりも高い有効性を示し、1日1回でも高い効果を示している。過酸化ベンゾイル単独の臨床試験も終了しており、現在投稿中である。これらのデータをもとに今後過酸

化ベンゾイル承認が行われるものと期待される。

過酸化ベンゾイルは、乾燥や表皮剥離などの副作用がある。また、日本でも歯科材料として使われていて、パッチテストでも2%程度の陽性率が報告されている。発売後には副作用についても注意しながら使用していきたい。

表 1

ヨーロッパの痤瘡治療アルゴリズム Nast A et al. Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26 Suppl 1:1-29.を改変

	面皰	丘疹膿疱型(軽症~中等症)	丘疹膿疱型(重症)結節型(中等症)	結節型(重症), 集簇性痤瘡
強く推奨する	• なし	• アダパレンとBPOの合剤 • BPOとクリンダマイシンの合剤	• 経口イソトレチノイン	• 経口イソトレチノイン
推奨する	• 外用レチノイド	• アゼライン酸 • BPO • 外用レチノイド • 経口抗菌薬+アダパレン	• 経口抗菌薬+アダパレン • 経口抗菌薬+アゼライン酸 • 経口抗菌薬+アダパレンとBPOの合剤	• 経口抗菌薬+アゼライン酸

【 研究会役員 】

理事長	林 伸和	虎の門病院皮膚科部長
理事	赤松 浩彦	藤田保健衛生大学医学部応用細胞再生医学講座教授
	窪田 泰夫	香川大学医学部皮膚科学教室教授
	黒川 一郎	明和病院皮膚科部長
	小林 美和	こばやし皮膚科クリニック副院長
	谷岡 未樹	谷岡皮フ科クリニック院長
	古村 南夫	久留米大学医学部皮膚科学教室准教授
	山本 有紀	和歌山県立医科大学皮膚科准教授
監事	古川 福実	和歌山県立医科大学皮膚科教授
顧問	川島 眞	東京女子医科大学皮膚科教室教授
	宮地 良樹	滋賀県立成人病センター病院長

(五十音順)

【 理事会・研究会 】

●第1回理事会

日時:2012年6月2日(土)
会場:国立京都国際会館 Room J

●第2回理事会

日時:2012年10月13日(土)
会場:大阪国際会議場 1102会議室

●第3回理事会

日時:2013年6月16日(日)
会場:パシフィコ横浜 会議センター

●第4回理事会

日時:2013年8月11日(日)
会場:神戸国際会議場

●第5回理事会

日時:2014年6月1日(日)
会場:国立京都国際会館

●第1回研究会

日時:2013年2月24日(日)
会場:トラストシティカンファレンス丸の内・Room3+4

●第2回研究会

日時:2013年8月11日(日)
会場:神戸国際会議場(第31回日本美容皮膚科学会会場にて開催)

●第3回研究会

日時:2014年7月13日(日)
会場:東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート(第32回日本美容皮膚科学会会場にて開催)

●第4回研究会(予定)

日時:2015年7月26日(日)
会場:大阪国際会議場(グランキューブ大阪)(第33回日本美容皮膚科学会会場にて開催)

お問い合わせ

日本痤瘡研究会事務局

〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

虎の門病院皮膚科内

TEL:03-3588-1111

E-mail:japan.acne.research@gmail.com